

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Tierexperimentelle Studie zur
Kurzzeitkonservierung der ischämischen Niere
in situ durch einfache, initiale Perfusion
mit verschiedenen kalten Lösungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen Lorenz
aus Hameln

Mainz 1975

Aus der Urologischen Klinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

TIEREXPERIMENTELLE STUDIE ZUR KURZZEITKONSERVIERUNG DER
ISCHÄMISCHEN NIERE IN SITU DURCH EINFACHE, INITIALE PER-
FUSION MIT VERSCHIEDENEN KALTEN LÖSUNGEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen LORENZ
aus Hameln

Mainz 1975

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. H. Langendorf
Referent: Prof. Dr. med. F. Orestano
Korreferent: Prof. Dr. med. R. Hohenfellner



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODIK	4
2.1. Operatives Vorgehen	
2.2. Versuchsgruppen	
2.3. Untersuchungen	
3. ERGEBNISSE	12
4. DISKUSSION	27
5. ZUSAMMENFASSUNG	31
6. LITERATURVERZEICHNIS	33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Ischämiezeiten der Niere von über einer Stunde führen bei Körpertemperatur zum zwangsläufigen irreversiblen Untergang des Organs (17). Da vor allem in der Transplantationschirurgie längere Isolierungszeiten aus praktischen Gründen unvermeidbar sind, wurde in den letzten 15 Jahren intensiv an Verfahren zur Nierenkonservierung gearbeitet (3, 4, 6, 7, 14, 15, 16, 34, 35, 36, 41).

Die einfachste Art der Konservierung stellt die Herabsetzung der Anoxieempfindlichkeit des Gewebes durch Unterkühlung dar. Schon bei 18° C (44) fällt die Tubulusfunktion, die den höchsten Energiebedarf hat, aus und der Harn entspricht dem Ultrafiltrat (38).

Die Hypothermie kann durch

- a) Oberflächenkühlung des isolierten Organs (13, 18, 26, 44),
- b) Ganzkörperunterkühlung (38, 44),
- c) Perfusion mit kalten Lösungen (25, 33, 44),
- d) Kombination von Oberflächenkühlung mit Kälteperfusion (2, 6, 9)

erreicht werden.

Die Oberflächenkühlung kann allerdings beträchtliche hämodynamische Veränderungen im isolierten Organ hervorrufen, vor allem abschnittsweise eine Verringerung der wirksamen Strombahn, Viskositätsveränderungen der intravasalen Flüssigkeiten sowie eine Erhöhung des Perfusionswiderstandes (30). Zudem kann die inhomogene Kühlung der Nieren zu Kälteschäden der Nierenrinde führen (28).

In der Transplantationschirurgie ist heute die zufriedenstellende Konservierung der isolierten Niere bis 48 Stunden weitgehend möglich (2, 5). Bei Operationen an der blutleeren Niere in situ sind diese Konservierungsverfahren jedoch wegen des intakten Gefäßstieles kaum anwendbar. Die extrakorporale Operation am isolierten Organ (work-bench surgery) mit anschließender Autotransplantation (12, 22, 32) ist nur in Einzelfällen indiziert.

In der Regel wird das ischämische Organ durch einfache Oberflächenkühlung in der Bauchhöhle geschützt (13, 18, 26, 44). Dazu sind jedoch aufwendige und im Operationsfeld störende Kühlapparaturen oder Spezialleismischungen notwendig (1, 18, 44). Diese langsame und nicht homogene Abkühlung des Organs birgt zudem die Gefahr kältebedingter Rindennekrosen (9, 28).

EISENBERGER et al. (9) haben kürzlich eine Methode vorgestellt, bei der perkutan über die A. femoralis ein Katheter in die Nierenarterie eingeführt und die Niere durch kurze, intermittierende Perfusion gekühlt wird. Zusätzlich wird das Organ auf Plastikbeutel gelagert, die mit gekühlter Kochsalzlösung gefüllt sind, um die erreichte Temperatur während der Operation konstant zu halten.

SACKS et al. (33) konnten hingegen isolierte Hundenieren durch einmalige kurze Perfusion mit einer kalten hyperosmolaren Lösung, die der intrazellulären Elektrolytzusammensetzung entspricht, so schützen, daß eine 3-stündige Lagerung in der Bauchhöhle der Tiere mit anschließender Autotransplantation funktionsfähig überstanden wurde.

Hieraus ergibt sich die Fragestellung, ob nicht durch die Anwendung verschiedener, gekühlter, hyperosmolarer Perfusate eine einfache, initiale Katheterperfusion ohne weitere Oberflächenkühlung oder Nachperfusion einen ausreichenden Ischämieschutz über 2 Stunden gewährt.

Ein solches Verfahren würde wesentliche Vorteile bei Eingriffen am Nierenparenchym, die eine längere Abklemmung des Nierenstieles erfordern (z.B. bei Tumoren in Einzelniere, Ausgußsteinen, multiplen Konkrementen) erbringen.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Operatives Vorgehen

Die Untersuchungen wurden an 12 männlichen Beagle-Hunden mit einem Körpergewicht von 14 - 15 kg vorgenommen. Um größere Funktionsschwankungen durch die kompensatorische Hypertrophie der Restniere zu vermeiden (37), war den Hunden bereits 4 - 6 Wochen vor dem eigentlichen Versuch die rechte Niere entfernt worden. Die Hunde wurden mit 30 mg Pentotal⁺)/kg Körpergewicht narkotisiert und intratracheal intubiert. Intraoperativ wurden insgesamt 1500 ml 5 % Laevulose in 0,45 % NaCl-Lösung intravenös infundiert.

Von einem Flankenschnitt aus wurde die linke Niere freigelegt, sämtliche Kapselgefäße durchtrennt und Ureter, Nierenarterie und -vene angeschlossen. Von der freigelegten Arteria carotis sinistra wurde unter sterilen Bedingungen ein 5 Charrière Ödmann-Angiographiekatheter mit Endloch unter Bildwandlerkontrolle in die linke Arteria renalis gebracht. Nach schneller, intravenöser Infusion von 60 ml 20 % Mannitol wurde die Blutzufuhr der Niere entsprechend der Technik von EISENBERGER et al. (9) mit einem Tourniquet unterbrochen und das Organ über ein Druckinfusionsgerät mit 250 ml Lösung, gekühlt auf 4 - 6° C, perfundiert. Der unkorrigierte Perfusionsdruck betrug ca. 180 mm Hg an der Druckmanschette, die Perfusionsdauer ca. 8 Minuten (Abb. 1).

⁺) Nembutal, Deutsche Abbott GmbH

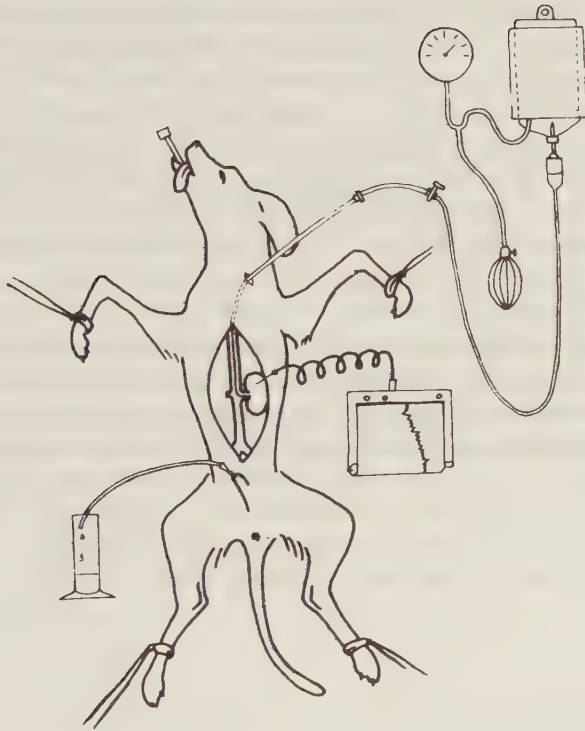


Abb. 1: Versuchsanordnung der intravasalen in-situ-Kälteperfusion der linken Niere.

Nach Beendigung der Perfusion wurden die Nierenarterie distal des Katheters, die Nierenvene und der Ureter mit weichen Bulldog-Klemmen abgeklemmt und der Katheter gezogen. Die ischämische Niere blieb jetzt, einem normalen Operationssitus entsprechend, gut zugänglich an der Oberfläche der offenen Operationswunde liegen. Die Wunde wurde durch einen Wundspreizer ausreichend weit offen gehalten, vorfallender Darm durch Tücher zurückgedrängt, und somit eine völlige Rückverlagerung der Niere in ihre normale Lage vermieden. Die Nierenparenchymtemperatur wurde über eine geeichte, elektrische Thermosonde in Nadelform, die ca. 7 mm in das Nierenparenchym eingestochen war, fortlaufend über einen Schreiber⁺⁾ gemessen.

Nach 2-stündiger Ischämie, unter Mitberechnung der Perfusionsdauer, wurden sämtliche Klemmen entfernt, die Niere rückverlagert und die Bauchdecke verschlossen. Unmittelbar vor Ende der Ischämie waren wieder 60 ml 20 % Mannitol intravenös verabreicht worden.

⁺⁾ Kompensatograph Typ III, Siemens

2.2. Versuchsgruppen

Die Versuche wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Es kamen 3 verschiedene Perfusate (Tabelle 1) bei jeweils 3 Hunden, die Kontrollhunde ausgenommen, zur Anwendung.

Gruppe A:

Die Lösung A entspricht der von EISENBERGER et al. (9) angewandten, modifizierten GELIN'schen Lösung (12).

Gruppe B:

Die Lösung B ist die "hyperosmolare" Lösung II von SACKS et al. (33), die der intrazellulären Elektrolytzusammensetzung entspricht. Auf den galenisch schwierigen Magnesiumzusatz, der wahrscheinlich überflüssig ist (42), wurde allerdings verzichtet. Da diese Lösung wegen des hohen Kaliumgehaltes nicht systemisch verabreicht werden kann, wurde bei den Hunden der Gruppe B schon vor der Perfusion die Nierenvene abgeklemmt und das Perfusat durch eine kleine Venotomie abgesaugt. Diese wurde anschließend mit 7-0 Gefäßseide verschlossen.

Gruppe C:

Die Lösung C stellt eine handelsübliche Ringer-Lactat-Lösung dar, deren Osmolarität durch Mannitolzugabe der der SACKS-Lösung angeglichen wurde. Sie ist somit eine "hyperosmolare, extrazelluläre Elektrolytlösung".

Gruppe D:

Bei den 3 Hunden dieser Kontrollgruppe erfolgte der Versuch in typischer Weise, auf eine Organperfusion wurde jedoch verzichtet.

L ö s u n g A

(GELIN, modifiziert)

Na⁺ = 154,0 mval/l
Cl⁻ = 154,0 mval/l
Dextran 50 g/l
(Mol. Gew. 40.000)
Novocain 1 % 25 ml/l
Heparin 5000 i.E./l
340 mosm/l
pH 4,4 bei 20° C.

L ö s u n g B

(SACKS II)

K⁺ = 126 mval/l
Na⁺ = 14 mval/l
PO₄⁻ = 120 mval/l
HCO₃⁻ = 20 mval/l
Mannitol 37,5 g/l
430 mosm/l
pH 7,0 bei 20° C.

L ö s u n g C(Ringer-Lactat-DAB 17
+ Mannitol)

K⁺ = 5,36 mval/l
Na⁺ = 129,9 mval/l
Ca = 3,67 mval/l
Cl = 111,7 mval/l
Lactat = 27,2 mval/l
Mannitol 27,0 g/l
430 mosm/l
pH 6,8 bei 20° C.

Tabelle 1: Zusammensetzung der 3 Perfusionslösungen

2.3. Untersuchungen

Die Tiere hatten vom Operationstag an freien Zugang zu Wasser und Nahrung⁺⁾ .

Präoperativ, sowie täglich in der ersten postoperativen Woche und jeden zweiten Tag in der zweiten postoperativen Woche wurden der Serum-Kreatininspiegel⁺⁺⁾ und die Serum-Osmolalität⁺⁺⁺⁾ bestimmt.

Vom 2. - 7. postoperativen Tag wurden die Hunde in Stoffwechselkäfigen gehalten und die tägliche Harnausscheidung gemessen. Um den Urinplasmaquotienten bestimmen zu können, wurden die Tiere täglich katheterisiert und die Harnosmolalität⁺⁺⁺⁾ bestimmt.

Unmittelbar präoperativ, am 7. und 14. postoperativen Tag, wurde in Pentotalnarkose (25 mg/kg KG) unter steady-state-Bedingungen nach der Methode von WEXLER et al. (43), modifiziert durch 3 Sammlerperioden zu 15 Minuten, eine simultane Inulin- und PAH-Clearance-Bestimmung durchgeführt.

⁺⁾ Altromin-Hundefutter, Samen Schmidt-Jakobi, Findlingen

⁺⁺⁾ BIOCHEMICA Test-Combination, Boehringer GmbH, Mannheim

⁺⁺⁺⁾ Elektron. Halbmikroosmometer, Fa. Krauer, Berlin

Inulin- und PAH-Clearance-Bestimmung nach WEXLER et al. (43)

(modifiziert)

Während PAH sowohl durch die Glomeruli als auch durch die Tubuli der Niere ausgeschieden wird, erfolgt die Ausscheidung von Inulin vorwiegend durch die Glomeruli. Die Bestimmung der Plasmakonzentration der beiden gleichzeitig injizierten Testsubstanzen ergibt somit eine differentielle Prüfung beider Nierenfunktionen, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des effektiven, renalen Plasmaflusses (ERPF).

Nach 30-minütiger Hydratation mit 500 ml 5 % Glucose wurden als "priming dose" 0,075 g Inulin/kg und 0,04 g PAH/kg injiziert. Zum Erreichen von steady-state-Bedingungen wurde gleichzeitig mit der Infusion einer Lösung, bestehend aus 0,75 g Inulin und 0,375 g PAH gelöst in 500 ml NaCl, mittels Infusionspumpe⁺⁾ begonnen. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 2 ml in der Minute. Nach 30 Minuten, bei erreichtem Äquilibrium, wurde mit der Clearancebestimmung begonnen. Der Harn wurde während 3 Sammelperioden zu 15 Minuten mittels Urethra-katheter gewonnen, 2 Minuten vor Ende der Sammelperiode wurde der Urinkatheter mit 10 ml NaCl gespült. In der Mitte jeder Harnsammelperiode wurde eine Plasmaprobe entnommen.

Die Clearance wurde nach der Formel

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

berechnet.

⁺⁾ Infusionspumpe, Fa. Braun, Melsungen

Nach der letzten Clearancebestimmung wurden die Tiere mit einer Überdosis Nembutal getötet, autopsiert und die Nieren makroskopisch und histologisch (Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin-Färbung) untersucht.

3. ERGEBNISSE

Die Nieren kühlten nach Beginn der Perfusion in 6 - 8 Minuten auf ca. 22 - 23° C ab. Das Nierenparenchym wurde blaß und weich (Abb. 2).

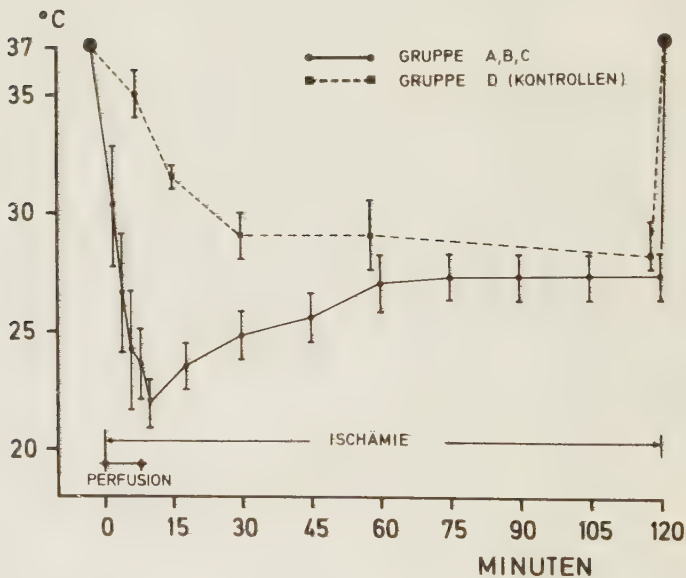


Abb. 2: Temperatur der Nierenrinde während der Ischämie. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung.

Unmittelbar nach Wiedereröffnung des Gefäßstiels wurden sie wieder fest und rosig, die Harnproduktion setzte sofort wieder ein.

Ein Hund der Gruppe A starb 24 Stunden nach dem Eingriff. Als Ursache wurde bei der Obduktion eine innere Blutung, offenbar aus einer nicht erkannten, abgerissenen Polarterie, festgestellt. Dies wurde als technischer Fehler gewertet, der Hund blieb im Versuch unberücksichtigt und wurde durch einen anderen ersetzt. Alle anderen Hunde der Gruppen A, B und C überlebten den Versuch, erholten sich rasch und begannen spätestens am 2. postoperativen Tag mit der normalen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme.

Die Kontrollhunde (Gruppe D) produzierten zwar postoperativ Harn, wurden dann aber zunehmend oligurisch und verstarben zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag unter dem typischen Bild der Urämie.

Die Serumosmolalität war kontinuierlich bis auf 360 mosm/kg ante finem angestiegen. In keinem Fall war eine Thrombose der Nierengefäße nachweisbar, obwohl zur Simulierung klinischer Verhältnisse bewußt auf eine Heparinisierung verzichtet worden war. Das Nierenparenchym zeigte mikroskopisch den typischen Befund der akuten Niereninsuffizienz mit ausgedehnten Tubulus- und Rindennekrosen (39).

Den prä- und postoperativen Verlauf der Kreatininwerte im Serum verdeutlichen die Kurven in Abbildung 3.

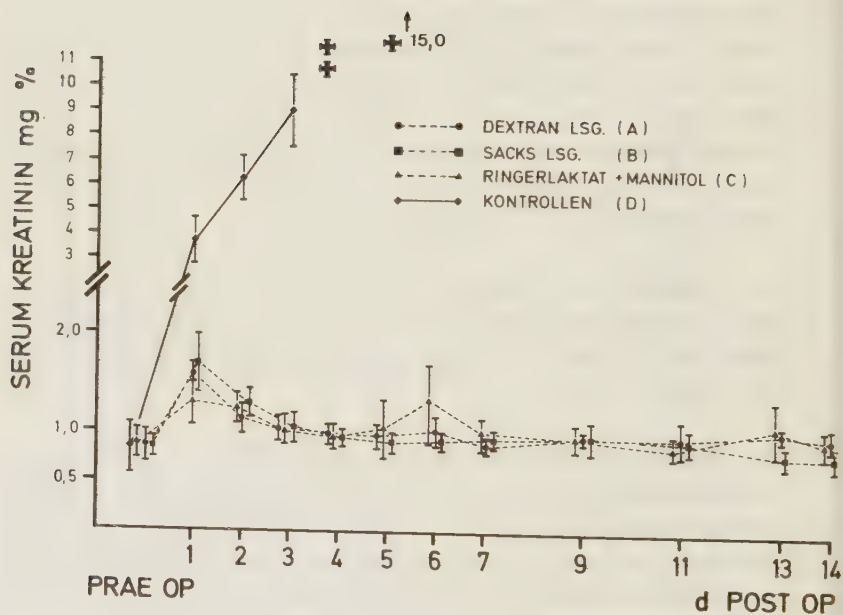


Abb. 3: Prä- und postoperative Serum-Kreatininwerte. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichung für jede Versuchsgruppe.

Aus dieser geht hervor, daß der Serum-Kreatinin-Mittelwert bei den perfundierten Tieren am 1. postoperativen Tag um durchschnittlich 0,6 mg % höher als der präoperative Wert lag. Spätestens am 3. postoperativen Tag lagen die Werte wieder im Normbereich. Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen A, B und C waren nicht festzustellen.

Bei den Kontrollhunden stiegen die Serum-Kreatininwerte bis zum Exitus kontinuierlich an, die Todesursache lag eindeutig bei Nierenversagen.

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Inulin- und PAH-Clearance am 7. und 14. postoperativen Tag, bezogen auf den präoperativen Ausgangswert (100 %), aufgeführt.

Es bestand trotz der methodisch bedingten Streuung der Werte kein Anhalt für eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven Plasmastroms.

Eindeutige Unterschiede zwischen den 3 Gruppen waren nicht feststellbar.

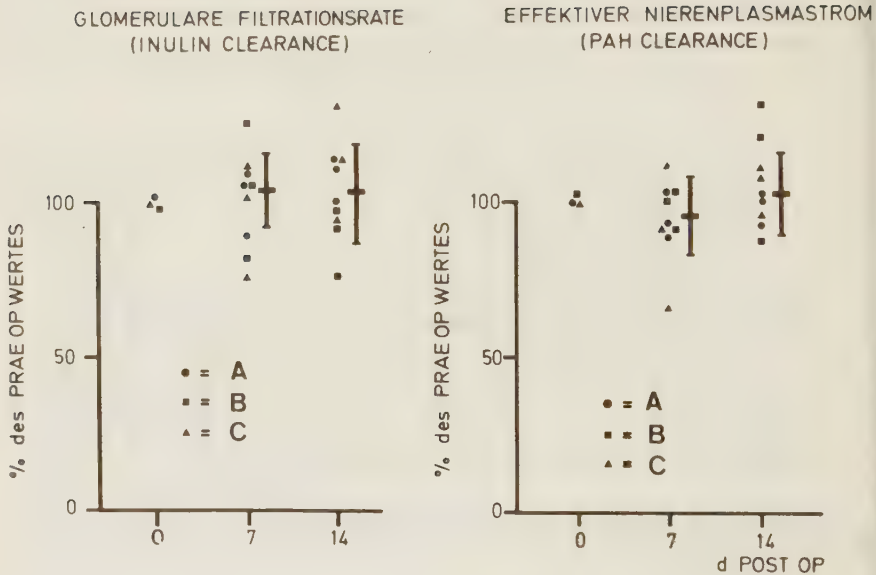


Abb. 4: Postoperative, glomeruläre Filtrationsrate (Inulin-Clearance) und effektiver Nierenplasmastrom (PAH-Clearance) ausgedrückt in % des präoperativen Ausgangswertes. Angegeben sind die Einzelwerte, deren Standardabweichung und Mittelwerte. (Auf Verbindungslinien zwischen den einzelnen Punkten wurde verzichtet).

Abbildung 5 zeigt die Mittelwerte der postoperativen täglichen Harnausscheidung, Harn- und Serumosmolalität der Versuchstiere der 3 Gruppen A, B und C.

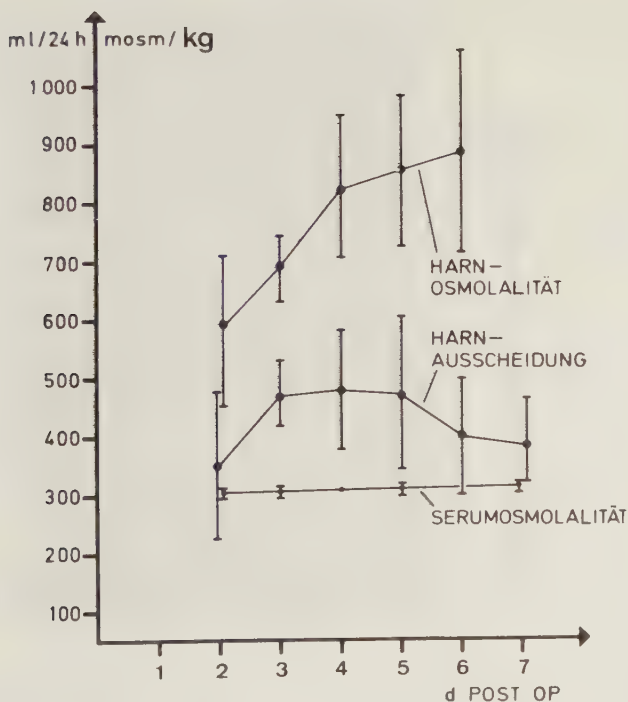


Abb. 5: Tägliche Harnausscheidung, Harn- und Serum-Osmolalität vom 2. - 6. postoperativen Tag der Hunde der Gruppen A, B und C.

Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung.

Bei Flüssigkeitsaufnahme ad libitum trat vorübergehend in den ersten 4 postoperativen Tagen eine geringe Polyurie auf. Die Harnosmolalität stieg als Ausdruck der zunehmenden tubulären Konzentrationsfähigkeit bei konstanter Serum-Osmolalität bis zum 4. postoperativen Tag kontinuierlich an, um sich dann im Normbereich einzupendeln.

Wie die Zusammenstellung der osmolalen Urin-Plasma-Quotienten in Abbildung 6 zeigt, konnten trotz beträchtlicher individueller Schwankungen keine entscheidenden Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

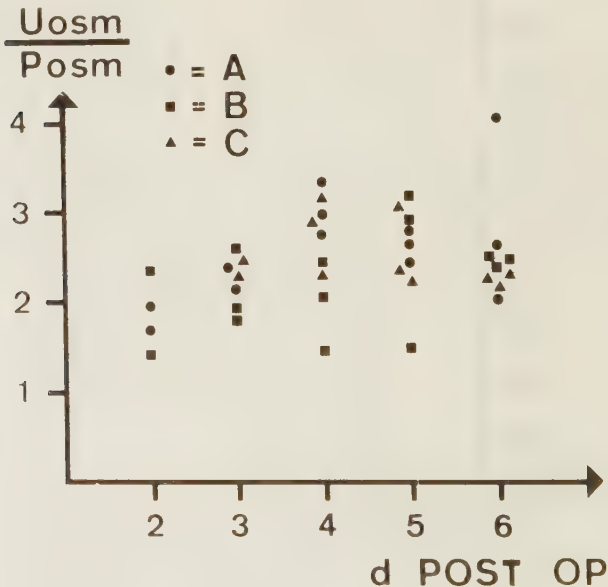


Abb. 6: Osmolaler Urin-Plasma-Quotient vom 2. - 6. postoperativen Tag.
(Auf Verbindungslinien zwischen den einzelnen Punkten wurde verzichtet).

Bei den Obduktionen waren makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen an den Nieren und Nierengefäßen festzustellen.

Wie postmortale Gefäßdarstellungen in Abbildung 7, 8, 9 und 10 zeigen, war die Gefäßbahn, auch bei den Kontrollhunden, bis in das feine Kapillarnetz frei durchgängig.

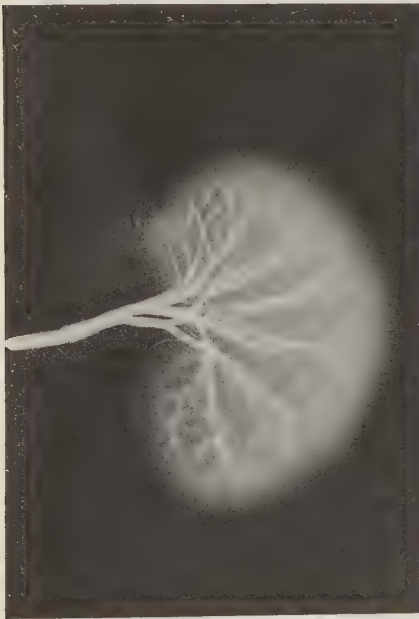


Abb. 7: (Gruppe A)

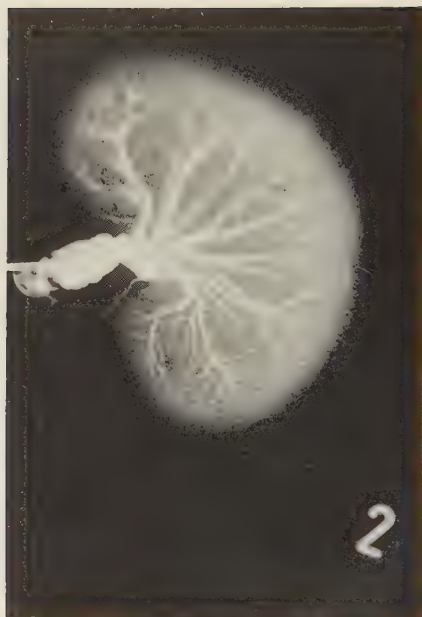


Abb. 8:

(Gruppe B)



Abb. 9:

(Gruppe C)

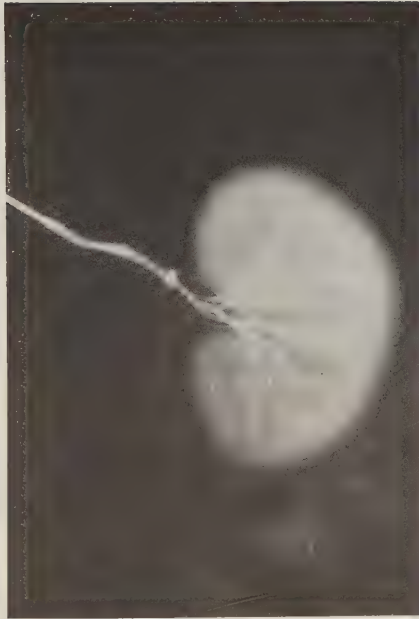


Abb. 10:

(Gruppe D - Kontrollhund)

Abb. 7, 8, 9 und 10:

Postmortale Gefäßdarstellung durch Füllung mit Mikropaque^(R),
14 Tage nach hypothermer in-situ Perfusion mit Lösung A, B
und C und 2-stündiger Ischämie sowie eines Kontrollhundes
(Abb. 10).

Das histologische Bild der perfundierten Organe zeigte keine wesentlichen pathologischen Abweichungen von der Norm sowie auch keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen A (Abb. 11 und 12), B (Abb. 13 und 14) und C (Abb. 15 und 16).

Allerdings fiel bei allen Nieren eine auffallende Weitstellung der Tubuli und Sammelrohre im Sinne einer Nephrohydrose auf. Da die Hunde unmittelbar nach der letzten Clearance-Untersuchung - im Zustand einer forcierten Diurese - getötet wurden, kann dies als funktioneller Zustand hierauf zurückgeführt werden.

Morphologische Unterschiede zwischen den Organen der Gruppen A, B und C konnten nicht festgestellt werden.

Die Nieren der Kontrollgruppe D (Abb. 17 und 18) wiesen als Zeichen des Parenchymunterganges ausgeprägte Tubulus- und Rindennekrosen auf.

Abb. 11 - 18:

Histologische Organbilder je eines Hundes der Gruppen A, B und C sowie eines Kontrollhundes.

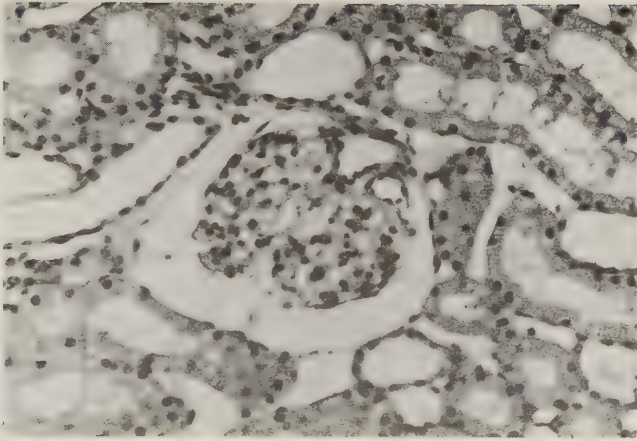


Abb. 11: (Gruppe A)
Rinde: Weitstellung der Tubuli und des Raumes zwischen dem parietalen und visceralen Blatt der Bowman'schen Kapsel bei normalen Glomerulumschlingen.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

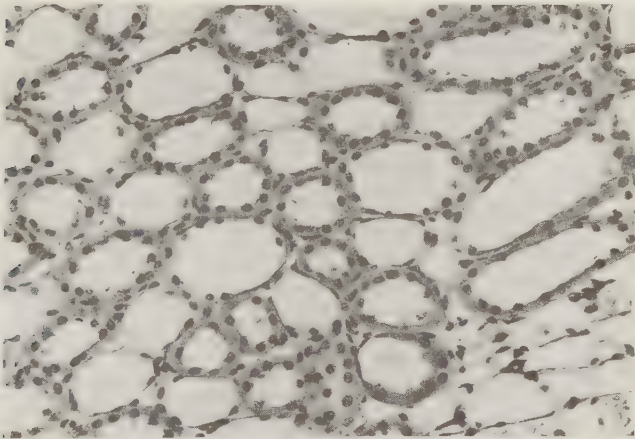


Abb. 12: (Gruppe A)
Mark: Weitgestellte Sammelrohre, abgeflachte Epithelien.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

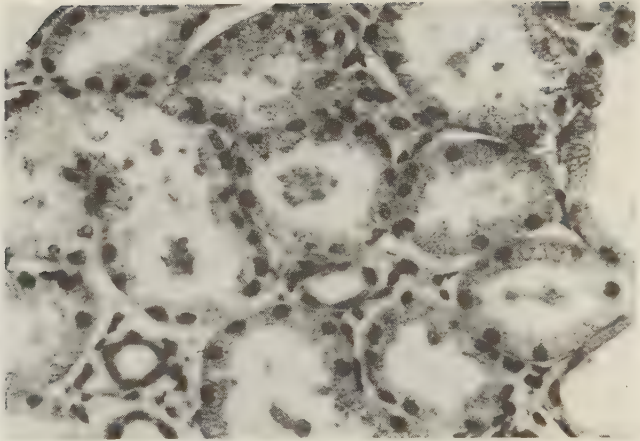


Abb. 13: (Gruppe B)
Rinde: Nephrohydrose, hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelien als Zeichen der Tubulusfunktionssteigerung.
(H.E.-Färbung, Vergr. 128-fach)

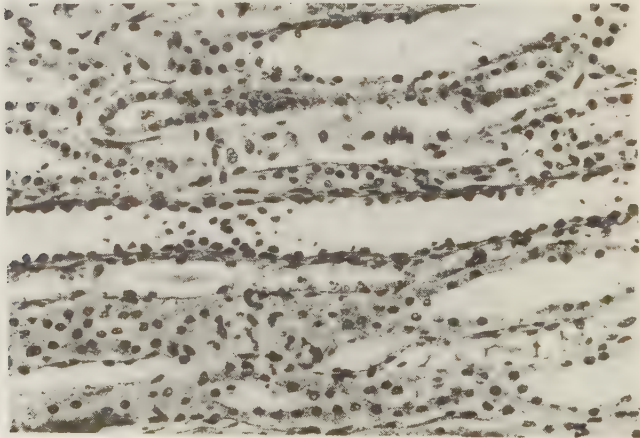


Abb. 14: (Gruppe B)
Mark: Mittelgradige Dilatation der Sammelrohre.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

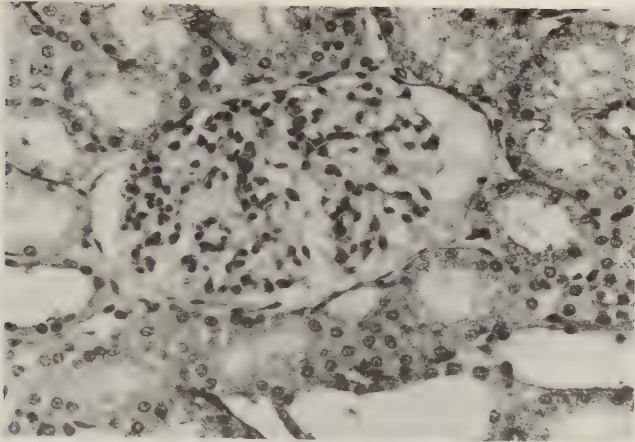


Abb. 15: (Gruppe C)
Rinde: Eiweißreiche Flüssigkeit im Spaltraum der
Bowmann'schen Kapsel, leichte Mesangiumverbreite-
rung und Schwellung der Kapillarendothelien.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

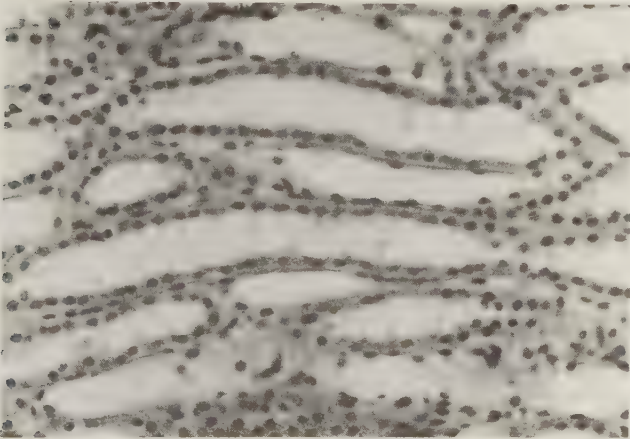


Abb. 16: (Gruppe C)
Mark: Nephrohydropy, weite Lumina, abgeflachte
Epithelien.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

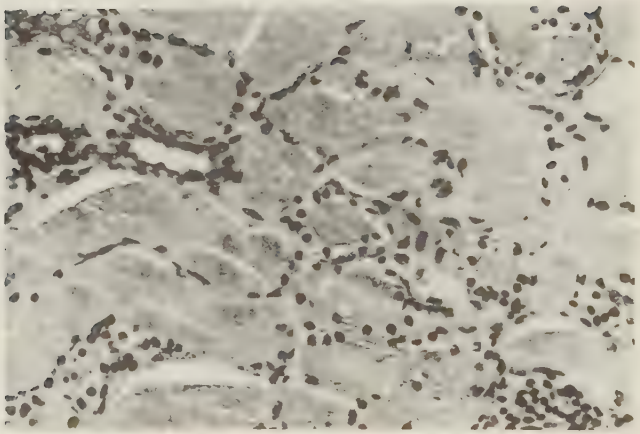


Abb. 17: Kontrolle (Gruppe D)
Rinde: Ausgedehnte Nekrose der Hauptstück-
epithelien.
(H.E.-Färbung, Vergr. 80-fach)

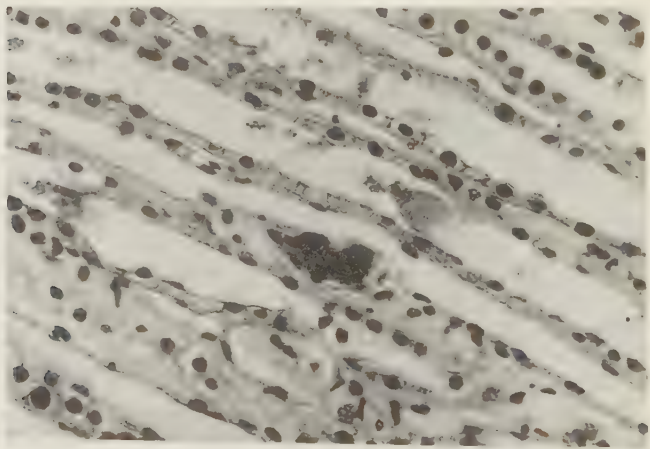


Abb. 18: Kontrolle (Gruppe D)
Mark: Nekrotisierende und calcifizierende
Epithelnekrose der Sammelrohre.
(H.E.-Färbung, Vergr. 128-fach)

4. DISKUSSION

Während eine warme Ischämie für die Dauer von 10 Minuten die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt, bedingt eine bis zu 30-minütige Unterbrechung der Blutzufuhr eine längere Einschränkung der Nierenfunktion, die jedoch reversibel ist (44).

Eine 2-stündige Ischämiedauer - bei komplizierten, länger dauernden Eingriffen am Nierenparenchym unter Umständen erforderlich (z.B. Tumoren bei Einzelniere, Ausgußsteinen, multiplen Konkrementen) - führt ohne Schutzmaßnahmen zu schwersten Schäden des Organs.

Diese sind im Versuch am Hund bei gesunder Gegenniere zwar in 3 - 6 Wochen teilweise reversibel (20), bei fehlender Gegenniere jedoch für 80 - 89 % der Tiere tödlich (1, 27). Auch eine Verlagerung des Organs an die Körperoberfläche in der offenen Operationswunde und die damit verbundene allmähliche Abkühlung um ca. 8° C auf Zimmertemperatur verhindert dies nicht, wie die Kontrollgruppe D zeigt.

Dieser deletäre Ischämieeffekt kann durch eine initiale, per-vasale Kühlung des Organs, die gleichzeitig mit einer Ausspülung korpuskulärer Substanzen aus den Gefäßen der Niere einhergeht (12), weitgehend vermieden werden.

Bisher wurde aufgrund experimenteller und klinischer Beobachtungen eine Kühlung der Niere auf mindestens 18 - 20° C während der ganzen Ischämiedauer für einen ausreichenden Ischämieschutz für erforderlich gehalten (10, 18, 26, 44). Auch in EISENBERGERS Experimenten (9) wurde die Niere durch Perfusion auf 15 - 20° C gekühlt.

Obwohl die Nierenrindentemperatur bei diesen Experimenten durch die Perfusion jedoch nur auf Werte um 22° C fiel, mit Ende der Perfusion rasch wieder anstieg, sich nach ca. 60 Minuten der Umgebungstemperatur in der offenen Operationswunde angeglichen hatte und auch keine Reperfusion unternommen wurde, waren spätestens 4 Tage nach der Operation keine wesentlichen Einschränkungen der Nierenfunktion mehr nachweisbar. Immerhin ist die Sauerstoffutilisation des Nierenparenchyms, ein anerkannt guter Gradmesser der metabolischen Aktivität, bei 25°C noch auf ca. 25 % des Wertes bei Normothermie eingeschränkt (21, 38). Offenbar genügt diese Reduktion der Stoffwechseltätigkeit zur Verhinderung größerer Funktionsstörungen. BAXTER et al. (1) und BELZER kamen mit anderen experimentellen Ansätzen zu ähnlichen Erkenntnissen.

Ein wichtiger zusätzlicher protektiver Effekt kann durch die rasche intravenöse Verabreichung von Mannitol vor Perfusionsbeginn und unmittelbar vor Ende der Ischämiezeit erreicht werden. Mannitol bewirkt eine beträchtliche Verminderung des intrarenalen Gefäßwiderstandes (19, 29), die die Verwendung von Vasodilatoren überflüssig macht (33). Außerdem ist eine hohe Urinproduktionsrate durch entsprechende Hydratation vor der ischämischen Schädigung von Vorteil (45).

Die Zusammensetzung der Perfusionslösungen scheint demgegenüber bei 2-stündiger Ischämiedauer von untergeordneter Bedeutung zu sein. SACKS et al. (33) führen ihre guten Ergebnisse auf das Vermeiden der hydropischen Zellschwellung zurück, die als Folge des Zusammenbruchs der Natriumpumpe an der ischämischen Zellmembran durch die hyperosmolare "intrazelluläre" Elektrolytlösung verhindert werden soll. Da diese Lösung wegen ihres hohen Kaliumgehaltes bei der in-situ Perfusion eine Venotomie erforderlich macht, scheint ihre klinische Anwendung problematisch (10).

Da DOWNES et al. (8) zudem in-vitro nachwiesen, daß nur die Hyperosmolarität des Perfusats für das veränderte Diffusionsverhältnis notwendig ist und auf die intrazelluläre Elektrolytzusammensetzung verzichtet werden kann, verspricht eine einfache, hyperosmolare, "extrazelluläre" Elektrolytlösung (= Lösung C) den gleichen Schutzeffekt bei besserer klinischer Anwendbarkeit.

Die isoosmolare Lösung A hat neben ihrem fehlenden osmotischen Effekt den theoretischen Nachteil, daß das darin enthaltene Dextran 40 in die Zelle diffundiert (11, 31). Der Heparin- und Novocain-Zusatz in dieser Lösung bringt offensichtlich keine Vorteile (42).

Bei den 3 Perfusionslösungen konnten in der Wirkungsweise keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Offensichtlich ist das günstige Ergebnis bei der kurzen Ischämiedauer dieser Versuche vor allem Folge der raschen homogenen Kühlung und des Ausspüleffektes und weniger der Verhinderung von Flüssigkeitsverschiebungen an der Zellwand. Es ist aber denkbar, daß der zusätzliche protektive Effekt hyperosmolarer Perfusate bei noch geringerer Kühlung oder längerer Ischämiedauer zur Wirkung kommt.

Zusammenfassend läßt sich über diese Untersuchungen folgendes aussagen:

1. Bei 2-stündiger Ischämiedauer der Niere tritt nach initialer pervasaler Kühlung auf ca. 22⁰ C und anschließender Lagerung des Organs in der offenen Operationswunde ohne zusätzliche Oberflächenkühlung und ohne Reperfusion nur eine minimale passagere Funktionseinschränkung auf.

2. Die entscheidenden Schutzfaktoren sind die rasche homogene Kühlung sowie eventuell der Ausspüleffekt.
3. Die Zusammensetzung der Perfusionslösungen spielt bei dieser Ischämiedauer nur eine untergeordnete Rolle.

Die Organkühlung kann durch Erhöhung des Perfusionsdruckes am Druckgerät mit der gleichen Perfusatmenge auch über einen wesentlich dünneren Katheter erreicht werden. Dies ermöglicht die Verwendung kommerziell erhältlicher zweilumiger Ballonkatheter (SWAN-GANZ-Einschwemmkatheter, 5 Charrière).

Die Nierenarterie kann intraluminal durch den Ballon verschlossen, und die ischämische Niere simultan über das zweite, distal des Ballons mündende Lumen perfundiert werden (23). Da dann auf die Stielabklemmung und Oberflächenkühlung verzichtet werden kann, erübrigt sich die völlige, besonders bei Rezidivoperationen gelegentlich schwierige Freipräparation des Nierenstiels und der ganzen Niere (24).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Komplizierte Operationen an der Niere erfordern meist die Unterbrechung der Blutversorgung, um den Eingriff am blutleeren Organ vornehmen zu können. Eine Ischämiedauer über 30 Minuten führt ohne Schutzmaßnahmen zur irreversiblen Schädigung der Niere.

Die Restniere einseitig nephrektomierter Beagle-Hunde wurde in-situ einer zweistündigen Ischämie ausgesetzt. Über die Arteria carotis sinistra wurde mit einem 5 Charrière Katheter die Nierenarterie kanüliert, das ischämische Organ durch Perfusion mit einer kalten Lösung (4 - 6° C) auf 22 - 23° C gekühlt und anschließend ohne weitere Oberflächenkühlung oder Nachperfusion an der Oberfläche der offenen Operationswunde gelagert.

Zur Anwendung kamen 3 verschiedene Perfusionslösungen: die Lösung A, eine isoosmolare Dextranlösung (EISENBERGER), die Lösung B, eine hyperosmolare Elektrolytlösung (SACKS), die der intrazellulären Elektrolytzusammensetzung entspricht, und die Lösung C, eine hyperosmolare, "extrazelluläre" Elektrolytlösung.

Postoperativ war bei allen Hunden mit perfundierten Nieren ein durchschnittlicher Anstieg des Serum-Kreatinins von 0,6 mg % mit rascher Normalisierung bis zum 3. postoperativen Tag zu verzeichnen. Die Inulin- und PAH-Clearance am 7. und 14. postoperativen Tag entsprach den präoperativen Werten.

Die Histologie der perfundierten Organe zeigte keine wesentlichen pathologischen Abweichungen von der Norm und keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen A, B und C, während die Nieren der Kontrollgruppe D ausgeprägte Tubulus- und Rindennekrosen aufwiesen.

Alle Kontrollhunde starben bei gleichen Versuchsbedingungen, jedoch ohne Perfusion, unter dem Bild der akuten Niereninsuffizienz.

Der protektive Effekt der initialen, hypothermen Perfusion der Niere scheint vor allem Folge der kurzen, homogenen Kühlung und des Ausspüleffektes zu sein. Die Zusammensetzung der Perfusionslösungen ist von nebensächlicher Bedeutung.

6. L I T E R A T U R

- 1) BAXTER, C.R., CRENSHAW, C.A., LEHMAN, I., ZEDLITZ, W.H., SHIRES, G.T., NASCHKE, M.D.:
A practical method of renal hypothermia.
J. Trauma 3, 349-359 (1963)
- 2) BELZER, F.O., KOUNTZ, S.L.:
Preservation and transplantation of human cadaver kidneys:
a two year experience.
Ann.Surg. 172, 394-404 (1970)
- 3) BELZER, F.O., SCHWEIZER, R.T., KOUNTZ, S.L.:
Importance of dynamic preservation in cadaver renal trans-
plantation.
Bull.Soc.Int.Chir. 31, 252-255 (1972)
- 4) BELZER, F.O.:
Role of preservation in clinical renal transplantation.
Transplant Proc. 3, 268-273 (Mar 1971)
- 5) CLARK, E.A., OPELZ, G., MICKEY, M.R., TERASAKI, P.I.:
Evaluation of Belzer and Collins kidney-preservation methods.
Lancet I, 361-363 (1973)
- 6) COLLINS, G.M., HARTLEY, L.C.J., CLUNIE, G.J.A.:
Kidney preservation for transportation:
Experimental analysis for optimal perfusate composition.
Brit.J.Surg. 59, 187-189 (1972)

- 7) COLLINS, G.M., HALASZ, N.A.:
The role of pulsatile flow in kidney preservation.
Transplantation 16, 378-380 (1973)

- 8) DOWNES, G., HOFFMAN, R., HUANG, J., BELZER, F.O.:
Mechanism of action of washout solutions for kidney preservation.
Transplantation 16, 46-53 (1973)

- 9) EISENBERGER, F., CHAUSSY, Ch., KLEIN, U., PFEIFER, K.J.,
PIELSTICKER, K., ROTHE, R., HAMMER, C., HEINZE, H.G.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur in-situ-Perfusion und
Kühlung der Niere.
Urologe A 12, 268-273 (1973)

- 10) FARCON, E.M., MORALES, P., AL-ASKARI, S.:
In vivo hypothermic perfusion during renal surgery.
Urology 3, 414-420 (1974)

- 11) FISCHER, D., LÖHR, J., WOERSDOERFER, O.:
Der Einfluß von Dextran auf den tubulären Apparat der Hundenieren bei Dauerperfusion.
Verh.dtsch.Ges.Urol. 25, 315-317 (1974)

- 12) GELIN, L.E., CLAES, G., GUSTAFSSON, A., STORM, B.:
Total bloodlessness for extracorporeal organ repair.
Rev.Surg. 28, 305-316 (1971)

- 13) GREGOIR, W., WEISER, M.:
Grenzen der Operabilität bei Nierensteinbildung.
Verh.dtsch.Ges.Urol. 25, 217-220 (1974)

- 14) GRUNDMANN, R.T., LANDES, T., PICHLMAIER, H.:
Hypothermic pulsatile perfusion of dog kidneys.
Factors limiting successful preservation time.
Transplantation 14, 742-747 (1972)

- 15) GRUNDMANN, R.T., LIEBAU, G., PICHLMAIER, H.:
Stoffwechseluntersuchungen an hypotherm perfundierten Hunden.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 107-110 (1972)

- 16) GUERRIERO, W.G., SCOTT, R.jr., JOYCE, L.:
Development of extracorporeal renal perfusion as an adjunct
for bench-renal surgery.
J.Urol. 107, 4-8 (Jan 1972)

- 17) HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, J. et al.:
The kidney and hypothermia.
Nephrology Vol. II, 1049-1055, W.B. Saunders Company,
Philadelphia, London, Toronto 1968

- 18) HANLEY, H.G., JOEKES, A.M., WICKHAM, J.E.A.:
Renal hypothermia in complicated nephrolithotomy.
J.Urol. 99, 517-520 (1968)

- 19) HARVEY, R.B.:
Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions.
Amer.J.Physiol. 199, 31-34 (1960)

- 20) LEARY, F.J., UTZ, D.C., WAKIM, K.G.:
Effects of continuous and intermittent renal ischemia on renal
function.
Surg.Gyn.Obst. 116, 311-317 (1963)

- 21) LEVY, M.N.:
Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney.
Amer.J.Physiol. 197, 1111-1114 (1959)
- 22) LIM, R.C., EASTMAN, B., BLAISDELL, F.W.:
Renal autotransplantation adjunct to repair of renal vascular lesions.
Arch.Surg. 105, 847-852 (1972)
- 23) MARBERGER, M., GEORGI, M., ORESTANO, F.:
Intraluminaler Ballon-Verschluß der Nierenarterie bei der Tumornephrektomie.
Akt.Urol. 5, 163-166 (1974)
- 24) MARBERGER, M., ORESTANO, F., GEORGI, M., GÜNTHER, F., BLESSING, G.:
Operative Behandlung maligner Tumoren in Einzelniere.
Verh.dtsch.Ges.Urol. 26, (1974) im Druck
- 25) MARBERGER, M., TAKAHA, M., LORENZ, J., GÜNTHER, F., FISCHER, D., ORESTANO, F.:
Kurzzeitkonservierung der ischämischen Niere in-situ durch einfache, initiale Perfusion mit verschiedenen, kalten Lösungen: eine tierexperimentelle Studie.
Urologe (1975) im Druck
- 26) METZNER, P.J., BOYCE, W.H.:
Simplified renal hypothermie: an adjunct to conservative renal surgery.
Brit.J.Urol. 44, 76-85 (1972)

- 27) MILLER, H.Ch., ALEXANDER, J.W.:
Protective effect of Methylprednisolone against ischemic injury to the kidney.
Transplantation 16, 57-60 (1973)
- 28) MITCHELL, R.M.:
Renal cooling and ischemia.
Brit.J.Surg. 46, 593-597 (1959)
- 29) NAVAR, L.G., GUYTON, A.C., LANGSTON, J.B.:
Effect of alterations in plasma osmolality on renal bloodflow autoregulation.
Amer.J.Physiol. 211, 1387-1392 (1966)
- 30) PAUER, H.D., ANGER, G.:
Häodynamische Untersuchungen in der A. renalis vor und nach der Unterkühlung freipräparierter Nieren.
Z.exp.Chir. 7, 302-307 (1974)
- 31) PEGG, D.E., FARRANT, J.:
Vascular resistance and edema in the isolated rabbit kidney perfused with a cell-free solution.
Cryobiology 6, 200-210 (1969)
- 32) PETRITSCH, P.H., SACKS, S.A., NEWELL, M.E., KAUFMAN, J.J.:
Extracorporale Nierenchirurgie unter Anwendung einer neuen Konservierungsmethode.
Urol.Int. 30, 145-161 (Feb 1975)
- 33) SACKS, S.A., PETRITSCH, P.H., KAUFMAN, J.J.:
Canine kidney preservation using a new perfusate.
Lancet I, 1024-1028 (1973)

- 34) SACKS, S.A., PETRITSCH, P.H., LEONG, C.H., KAUFMAN, J.J.:
Experiments in renal preservation: 48- and 72 hour canine
kidney preservation by initial perfusion and hypothermic
storage.
J.Urol. 111, 434-438 (1974)
- 35) SACKS, S.A., PETRITSCH, P.H., BATTENBERG, J.D., LINDER, R.,
KAUFMAN, J.J.:
In vivo and ex-vivo renal preservation.
Preliming observation.
Urological Research 1, 83-87 (1973)
- 36) SANTIAGO-DELPHIN, E.A., MOBERG, A.W., CAMPOS, R.A., MASON, R.V.,
NAJARIAN, J.S.:
Comparative analysis of perfusion and non-perfusion methods for
renal preservation.
Surgery 72, 793-803 (1972)
- 37) SCHINDLER, E., BERBERICH, R., MAY, P.:
Die funktionelle Anpassung der Restniere.
Eine tierexperimentelle Studie.
Urologe A 13, 254-255 (1974)
- 38) SEMB, C., KROG, J., JOHANSEN, K.:
Renal metabolism and bloodflow during local hypothermia
studied by means of renal perfusion in situ.
Acta.chir.scand.suppl. 253, 196-202 (1960).
- 39) SHEEHAN, H.L., DAVIS, J.G.:
Renal ischemia with failed reflow.
J.Path.Bact. 78, 105-120 (1959)

- 40) STEYN, J., MOBLEY, T.L., SUWANAGUL, A.:
Factors influencing extracorporeal hypothermic perfusion
of the isolated canine kidney.
Brit.J.Urol. 38, 657-663 (1966)
- 41) SULLIVAN, G.M., BANOWSKY, L.H.W., MOOREHOUSE, J.:
Comparison of perfusates in vitro renal perfusion.
Invest.Urol. 10, 164-166 (1972)
- 42) WATKINS, G.M., PRENTISS, N.A., COUCH, N.P.:
Successful 24-hour kidney preservation with simplified
hyperosmolar hyperkalemic perfusate.
Transpl.Proc. 3, 612-615 (1971)
- 43) WEXLER, N.S., McCLINTON, M.A., CLAYTON, J.D., ROBERTS, J.A.:
Partial ureteral obstruction in the monkey. A comparison of
hydrated versus dehydrated scintiphoto for evaluation.
Invest.Urol. 10, 473-478 (1973)
- 44) WICKHAM, J.E.A., HANLEY, H.G., JOEKES, A.M.:
Regional renal hypothermia.
Brit.J.Urol. 39, 727-743 (1967)
- 45) WOODS, J.E., BROWN, J.S., DONOVAN, J.L., MATHEWS, L.E.:
Factors influencing quality of renal function in dog kidneys
implanted after twenty-four hour preservation.
Amer.J.Surg. 125, 289-292 (1972)

-.--.-.-.-.-.-.-.-

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. F. Orestano für das überlassene Thema und die Übernahme des Referats sowie Herrn Professor Dr. R. Hohenfellner für das Korreferat danken.

Herr Oberapotheker C. Ewert von der Universitätsapotheke Mainz hat mit dankenswerter Sorgfalt die Lösungen hergestellt.

Frau G. Schneider, Frau R. Nawrot, Herr J. Wessely sowie Herr R. Schrader leisteten wertvolle technische Hilfe.

Die Untersuchungen wurden durch großzügige materielle und technische Unterstützung der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt-Höchst, ermöglicht.

LEBENS LAUF

Als Sohn und zweites Kind des Maschinenschlossers Josef Lorenz und seiner Ehefrau Ursula, geborene Hölscher, wurde ich am 11. Januar 1948 in Hameln geboren.

Von 1954 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Hameln-Afferde, von 1957 - 1958 die Eichendorffschule in Wolfsburg. Ab 1958 besuchte ich das Ratsgymnasium in Wolfsburg, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

An der Technischen Universität Braunschweig studierte ich von 1967 - 1970 sechs Semester Anglistik, Geographie und Politische Wissenschaften.

Zum Wintersemester 1970/71 erhielt ich einen Studienplatz zum Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen. Seit dem Sommersemester 1971 bin ich als Medizinstudent an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert.

